

University of Groningen

Vaccins tegen SARS-CoV-2

Huckriede, Anke L W

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Huckriede, A. L. W. (2020). Vaccins tegen SARS-CoV-2. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 164(37), [D5352]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/vaccins-tegen-sars-cov-2/volledig>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Vaccins tegen SARS-CoV-2

Opties en stand van zaken

Anke L.W. Huckriede

Samenvatting

Sinds de eerste berichten medio januari 2020 over een ernstige nieuwe virale luchtweginfectie, covid-19, en de identificatie van SARS-CoV-2 als oorzaak van deze ziekte, wordt er hard gewerkt aan een vaccin dat individuen kan beschermen tegen een ernstig beloop van de ziekte en dat de verspreiding van het virus kan inperken. Onderzoekers en vaccinontwikkelaars maken daarbij gebruik van een reeks platformtechnologiën, elk met voor- en nadelen. Inmiddels zijn bijna 30 vaccins in een klinische testfase. De eerste resultaten zijn bemoedigend, maar om de merites van de verschillende vaccins goed in te kunnen schatten moeten de resultaten van fase 3-trials worden afgewacht; de eerste fase 3-studies zijn in juli 2020 van start gegaan.

Sinds het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 zich in januari 2020 vanuit China wereldwijd verspreidde, heeft het een ongekend effect op ons leven. Op 20 augustus meldde de [WHO](#) dat meer dan 22 miljoen mensen besmet waren geraakt en ruim 780.000 mensen overleden, en dat er ruim 260.000 nieuwe besmettingen per dag waren. Velen hebben hun hoop gevestigd op een vaccin tegen het virus. Hoe staat het daarmee?

In Nederland is covid-19, de ziekte die door SARS-CoV-2 wordt veroorzaakt, gediagnosticeerd bij meer dan 60.000 personen, met een fatale afloop bij ruim 6000 patiënten.¹ De eerste golf van de infectie was in maart en april, maar eind juli nam het aantal nieuwe infecties per dag weer sterk toe. Ook lijkt er vooralsnog geen sprake van groepsimmunitet, waarvoor minimaal 45-60% seroprevalentie vereist lijkt.^{2,3}

In deze situatie, en in afwezigheid van effectieve antivirale middelen, is de hoop op controle van het virus gevestigd op vaccins. Vaccinatie dient daarbij een tweeledig doel: bescherming van individuen tegen virusinfectie en indammen van de verspreiding van het virus door voldoende groepsimmunitet. Het onderzoek dat gericht is op de ontwikkeling van SARS-CoV2-vaccin is van een ongekende omvang en de ontwikkeling verloopt met een snelheid die nooit eerder is gezien. In dit artikel geef ik een beknopt overzicht van de verschillende soorten vaccins en de stand van zaken rond vaccins tegen SARS-CoV-2 die nu klinisch getest worden. Daarbij geef ik ook een idee van de obstakels die overwonnen moeten worden voordat een vaccin voor de bevolking beschikbaar komt.

Verskillende soorten vaccins

Bescherming tegen virale infecties wordt vooral bewerkstelligd door neutraliserende antilichamen die binden aan 'spike'-eiwitten op het virusoppervlak en zo voorkomen dat het virusdeeltje een gastheercel kan infecteren, en door cytotoxische T-cellen (CTL's) die geïnfecteerde cellen elimineren en zodoende de virusreproductie tegengaan. Daarnaast zijn T-helper(Th)-cellen nodig om de antilichaamproducerende B-cellen en CTL's te stimuleren. Idealiter zou een vaccin alle drie de mechanismen induceren, maar voor bescherming tegen de initiële infectie zijn vooral de neutraliserende antilichamen en Th-cellen van belang.

Vaccins verschillen niet alleen in samenstelling, maar ook in de immuunmechanismen die ze kunnen activeren. Er zijn grofweg 3 categorieën antivirale vaccins: vaccins die antigeen bevatten (geïnactiveerd virus of virale eiwitten), vaccins die voor antigeen coderen (DNA, RNA of recombinante virussen) en vaccins op basis van levend verzwakt virus, die eigenschappen hebben van beide andere soorten vaccins.

Antigeenbevattende vaccins

Antigeenbevattende antivirale vaccins bevatten geïnactiveerde virussen (Engels 'whole inactivated virus' (WIV)) of eiwitten van het virus (subunitvaccins). De meeste antivirale vaccins die tegenwoordig op de markt zijn behoren tot deze categorie.

Vaccins op basis van geïnactiveerd virus

Vaccins op basis van geïnactiveerde virusdeeltjes zijn in staat om een brede immuunrespons gericht tegen verschillende virale

eiwitten op te wekken. Ook werkt het virale genoom als stimulator van het aangeboren afweersysteem, wat zorgt voor versterking van antilichaam- en T-celresponsen.⁴ Daar staat tegenover dat dit type vaccin na toediening bij sommige patiënten reacties kan oproepen als hoofdpijn, pijn op de injectieplaats, koude rillingen of koorts.

Voor de productie van dit type vaccin moeten grote hoeveelheden levend virus in humane of dierlijke cellen worden opgekweekt en vervolgens chemisch geïnactiveerd; één dosis vaccin bevat veelal circa 10^{10} virusdeeltjes. Bij risicovolle virussen zoals SARS-CoV-2 moet de productie onder strikte veiligheidscondities gebeuren en moet gewaarborgd zijn dat tijdens het inactivatieproces daadwerkelijk alle virusdeeltjes gedood worden. Dit maakt de productie lastig.

Subunitvaccins

Een veiliger alternatief zijn vaccins die alleen bepaalde eiwitten van het virus bevatten; vooral het spike-eiwit is van belang om neutraliserende antilichamen te induceren. De eiwitten kunnen geïsoleerd worden uit opgekweekte virusdeeltjes of geproduceerd worden in gist- of insectencellen of in planten die getransfekteerd zijn met genen die coderen voor de virale eiwitten.

Subunitvaccins hebben weinig bijwerkingen; ze kunnen echter alleen antilichaamresponsen en Th-celresponsen opwekken, maar geen CTL-respons. Ook zijn subunitvaccins vaak weinig immunogeen. Daardoor zijn er relatief grote hoeveelheden van nodig of moeten adjuvantia aan het vaccin toegevoegd worden om het immuunsysteem voldoende te activeren. De immunogeniciteit kan ook worden verhoogd door subuniteiwitten in te bouwen in of te laten assembleren tot grotere partikels; men spreekt dan van virus-achtige partikels ('virus-like particles', VLP) of nanopartikels (NP).

Antigeencoderende vaccins

Antigeencoderende vaccins bevatten alleen de genetische informatie voor virale eiwitten. Na toediening vindt de productie van de antigene eiwitten plaats in de eigen lichaamscellen. Deze vaccins kunnen bestaan uit DNA, RNA of recombinante virussen.

Antigeencoderende vaccins kunnen zeer snel ontworpen en geproduceerd worden en zijn in staat B-cel-, Th-cel- en CTL-responsen op te wekken. In dierproeven werken deze vaccins uitstekend, maar in klinische studies waren de resultaten minder overtuigend, al lijkt hier in de laatste jaren een kentering in te komen. Ervaringen met grootschalig gebruik van antigeencoderende vaccins bij de mens zijn beperkt. Pas sinds kort zijn er enkele recombinante virusvaccins op de markt.

DNA-vaccins

Het idee achter DNA-vaccins is eenvoudig: het gen dat codeert voor het antigene eiwit wordt gekloneerd in een plasmide dat geschikt is voor eiwitexpressie in zoogdiercellen. De toediening gebeurt intradermaal of intramusculair en het gen wordt opgenomen in huid- of spiercellen, die vervolgens het eiwit produceren waarop het immuunsysteem kan reageren.⁵

Het knelpunt bij DNA-vaccinatie is de bijzonder lage efficiëntie waarmee het toegediende DNA in de cellen en vervolgens in de celkern terechtkomt. Om dit probleem te verhelpen worden plasmides verpakt in liposomen of NP's of wordt er tijdens de toediening een korte lokale elektroshock gegeven, wat de opname van DNA verhoogt.⁵ Een ander probleem is de relatief lage productie van het antigeen. Dit probleem kan deels worden ondervangen door optimalisatie van de genetische code, toevoeging van een adjuvans of het inbouwen van een cytokinegen in het plasmide.⁵

RNA-vaccins

Vanwege de lage stabiliteit werd RNA oorspronkelijk weinig gebruikt als basis voor vaccins, maar dit probleem kan inmiddels door chemische manipulatie opgelost worden. Een voordeel van RNA-vaccins is dat zij volledig in vitro geproduceerd kunnen worden.

Ook het feit dat het antigeen slechts kortdurend in het lichaam aanwezig is, is een gewenste eigenschap.⁵ Daarnaast kan RNA het aangeboren afweersysteem activeren, wat de B- en T-celresponsen op gang helpt; deze eigenschap kan echter ook leiden tot bijwerkingen.

Net als bij DNA-vaccins is het ook bij RNA-vaccins cruciaal dat het RNA efficiënt in de cel wordt afgeleverd. Immunresponsen kunnen worden verbeterd met dezelfde methoden als voor DNA-vaccins. Een interessante ontwikkeling is zelfreplicerend RNA. Hierbij codeert het RNA-molecuul niet alleen voor virale eiwitantigenen, maar ook voor een RNA-polymerase dat zorgt voor replicatie van het RNA na opname in cellen; dit vergroot de antigeenproductie.⁶

Vaccins op basis van recombinante virussen

Virussen zijn geoptimaliseerd voor het efficiënt insluizen van hun genoom in de gastheercel. Bij het gebruik van recombinante virale vectoren wordt deze eigenschap benut om DNA of RNA in cellen te brengen. Een deel van het virale genoom van bijvoorbeeld een onschuldig verkoudheidsvirus wordt vervangen door het gen dat codeert voor het gewenste antigeen. Daardoor wordt het recombinante virus zelf onschadelijk gemaakt en gaat de gastheercel het antigeen na succesvolle infectie in grote hoeveelheden

aanmaken. Er zijn verschillende virale vectoren die voor vaccinaties gebruikt worden; vaccins gebaseerd op adenovirus (AdV), pokkenvirus, gelekoortsvirus en vesiculair-stomatitisvirus zijn het verst in ontwikkeling.⁷ Recombinante virussen hebben als nadeel dat ze zelf ook immunogeen zijn. Antilichamen die zijn opgewekt door eerdere blootstelling aan het vectorvirus of aan het vaccin kunnen de vaccinvirussen neutraliseren, waardoor de antigeenproductie niet op gang komt.

Vaccins op basis van levend verzwakt virus

Vaccins op basis van levend verzwakt virus bestaan uit een niet-virulente vorm van het virus en bevatten daarom zowel de virale eiwitten als het virale DNA of RNA. Het voordeel van vaccins met levend verzwakt virus is hun sterke immunogeniciteit en hun vermogen om antilichaam-, Th-cel- en CTL-responsen op te wekken; het nadeel is dat ze nogal wat bijwerkingen kunnen hebben. Het is ingewikkeld om een levend vaccin te ontwikkelen waarin het virus voldoende verzwakt is om geen ziekte meer te veroorzaken, maar niet te sterk verzwakt, omdat het zich nog moet kunnen repliceren. Dit geldt zeker voor een gevaarlijk virus als SARS-CoV-2; er wordt aan gewerkt, maar het zal een lange weg zijn tot dit type vaccin de kliniek bereikt.

SARS-CoV-2-vaccins in klinische studies

De WHO meldde op 12 augustus 2020 dat 28 SARS-CoV-2-vaccins in klinische evaluatie waren. Daarvan waren er 22 in fase 1-, fase 2- of een gecombineerde fase 1-2-studie (tabel);⁸ de andere 6 vaccins hadden reeds fase 3 bereikt, voor enkele anderen zal dit binnenkort het geval zijn. Er komen bijna dagelijks nieuwe kandidaten bij, of kandidaten gaan naar de volgende fase. Actuele informatie kan worden gevonden op de website van de divisie Vaccinologie van de Koninklijk Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (www.knvm.org/vaccinologie/covid-19) of op de website van de WHO.⁸

type	voordelen	nadelen	kandidaten in klinische evaluatie instituut, land (onderzoeksfase)
antigeenbevattende vaccins			
WIV-vaccins	beproefd concept goede immuno- geniteit eenvoudige techniek	veilige productie vergt speciale faciliteiten volledige inactivatie is cruciaal	Wuhan Inst Biol Products/Sinopharm, China (fase 3) Sinovac, China (fase 3) Inst Med Biol, Chin Acad Med Sci, China (fase 2) Beijing Inst Biol Products/Sinopharm, China (fase 3) Bharat Biotech, India (fase 1-2)
subunitvaccins	beproefd concept weinig bijwerkingen	beperkte immunogeniteit adjuvans noodzakelijk vergt vrij hoge vaccindosis	Novavax, VS (NP, fase 1 en 2 zijn klaar) GeneCure Biotechnology/Vaxine/Medytox, Zuid-Korea/Australië (recombinant spikes, fase 1) Clover Biopharmaceutical/GSK/Dynavax, China/VK/VS (recombinant spikes, fase 1) Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceuticals/Inst Microbiol, Chin Acad Sci (recombinant receptorbindingsplaats, fase 1) Medicago, Canada (tobacco-expressed spike in VLP's, fase 1) Kentucky Bioprocessing Inc, VS (; tobacco-expressed receptorbindingsplaats, fase 1-2) Univ of Queensland/CSL/Seqirus, Australië (gestabiliseerde spike, fase 1) Medigen Vaccine Biologics Corp/NSAID/Dynavax, VS (gestabiliseerde spike, fase 1)
vaccins op basis van levend verzwakt virus	zeer goede immuno- geniteit lage dosis voldoende	risico op symptomatische infectie bij onvoldoende verzwakking risico op lage immuno- geniteit bij te sterke verzwakking	geen
antigeencoderende vaccins			
DNA-vaccins	snelle ontwikkeling en aanpassing makkelijke en goedkope productie	nog niet beproefd op grote schaal vergt een hoge dosis toediening met elektro- shock is pijnlijk	Inovio, VS (elektroshock, fase 1 klaar, fase 2-3 gepland voor najaar) Genexine, Zuid Korea/Indonesië/Thailand (fase 1-2a) Osaka Univ/AnGes/Takara, Japan (fase 1-2) Cadila Healthcare Ltd, India (fase 1-2)
RNA-vaccins	snelle ontwikkeling en aanpassing productie volledig in vitro	nog niet beproefd op grote schaal frequent lokale en systemische bijwerkingen	Moderna, VS (fase 3) BioNTech/Pfizer, Duitsland/VS (gewoon en zelf-replicerend RNA, fase 3) Curevac, Duitsland (fase 1) People's Liberation Army Acad Militay Sci/Walvax Biotech, China (fase 1) Imperial college London, VK (zelf-replicerend RNA, fase 1-2) Acturus/Duke-NUS, VS (zelf-replicerend RNA, fase 1-2)
vaccins op basis van recombinant virus	goede immunogeniteit snelle ontwikkeling en aanpassing	antilichamen tegen virale vector belemmeren inductie van immuun- respons frequente lokale en sys- temische bijwerkingen	Univ of Oxford/AstraZeneca, VK (vector: chimpansee-AdV; fase 3) CanSino, China (vector: AdV5; fase 3) Gameleya Res Inst Epidemio Microbiol, Rusland (vector: AdV26; fase 1)* Janssen Pharmaceuticals, Nederland (vector: AdV26; fase 1-2) Institute Pasteur/Themis/Univ of Pittsburg, Frankrijk/VS (vector: mazelenvirus; fase 1)
AdV = adenovirus; NP = nanopartikel; VLP = 'virus-like particles'; WIV = 'whole inactivated virus'.			
* Voor dit vaccin is in Rusland al toestemming voor gebruik gegeven.			

Tabel
Overzicht van de vaccins tegen SARS-CoV-2 die momenteel klinisch onderzocht worden

Geïnactiveerd virus

Van de SARS-CoV-2-vaccins in klinische studies zijn er 5 gebaseerd op geïnactiveerd virus (WIV-vaccins), waarvan er 4 zijn ontwikkeld in verschillende laboratoria in China en 1 in India. De vaccins worden soms gecombineerd met een aluminiumverbinding als adjuvans. Volgens persmededelingen zien de eerste resultaten van deze studies er veelbelovend uit: er traden geen ernstige

bijwerkingen op en 90-100% van de studiedeelnemers ontwikkelden neutraliserende antilichamen na 2 inentingen; de exacte data zijn echter nog niet gepubliceerd.^{9,10} Voor 3 van deze vaccins zijn inmiddels fase 3-studies begonnen. Deze vinden onder andere plaats in Brazilië en in de Verenigde Arabische Emiraten, waar het aantal nieuwe infecties relatief hoog is en derhalve mogelijk beschermende immuniteit aangetoond kan worden.

Subunitvaccins

Ook 8 verschillende subunitvaccins, ontwikkeld door verschillende consortia met deelnemers uit China, de VS, het VK, Australië, Zuid-Korea en Canada, hebben recentelijk de klinische fase bereikt; 2 van deze vaccins worden in tabaksplanten geproduceerd. De subunitvaccins bevatten het spike-eiwit of delen daarvan, meestal in gestabiliseerde vorm en al dan niet verpakt als NP's of VLP's. Deze vaccins worden in combinatie met verschillende adjuvantia gebruikt.

Een voorpublicatie van de gecombineerde fase 1-2-resultaten van het in de VS ontwikkelde vaccin laten geringe tot matige bijwerkingen van korte duur zien en een succesvolle inductie van antilichamen en T-celresponsen, vooral bij gebruik van 2 doses en een adjuvans.¹¹ Een fase 3-studie is in voorbereiding. Het vaccin uit China is nu in fase 2, voor de overige vaccins zijn de fase 1- of 1-2-studies kort geleden begonnen; de resultaten worden over enkele maanden verwacht.

DNA-vaccins

Op dit moment worden 4 DNA-vaccins tegen SARS-CoV-2 klinisch getest. De eerste resultaten van een fase 1-2-studie met een in de VS ontwikkeld vaccin laten een goed veiligheidsprofiel en een responspercentage van 94 zien. Deze gegevens komen uit een persbericht van de fabrikant; gedetailleerde data zijn nog niet bekendgemaakt.¹² Een fase 2-3-studie met dit vaccin staat gepland voor september, maar de financiering lijkt een probleem. Klinische studies met 3 andere DNA-vaccins, ontwikkeld in Zuid-Korea, Japan en India, zijn onlangs van start gegaan.

RNA-vaccins

Er zijn 6 RNA-vaccins in klinische evaluatie, waaronder het eerste SARS-CoV-2-vaccin dat bij de mens werd getest. Resultaten voor een in de VS ontwikkeld vaccin, mRNA-1273, laten succesvolle inductie van neutraliserende antilichamen zien, maar ook bijwerkingen als koorts, die vooral optraden na een boostervaccinatie en bij enkele personen ernstig van aard waren – overigens alleen bij een hoge dosis.¹³ Een persbericht over een in Duitsland ontwikkeld RNA-vaccin meldt soortgelijke resultaten, maar bij dit vaccin traden geen ernstige bijwerkingen op.¹⁴ Beide vaccins zijn inmiddels in fase 3 van de evaluatie. Voor de andere vaccins – 1 ontwikkeld in Duitsland, 1 in China – zijn de fase 1-2-studies onlangs begonnen. Dat geldt ook voor 2 zelfreplicerende RNA-vaccins, ontwikkeld in het VK en in de VS.

Vaccins op basis van recombinant virus

5 van de vaccins in klinische evaluatie vallen in de categorie 'vaccins op basis van recombinant virus'; 4 van deze vaccins maken gebruik van AdV. Het vaccin dat werd ontwikkeld door de University of Oxford, reeds aangekocht door de Nederlandse overheid in EU-verband, is gebaseerd op een chimpanse-AdV. Voor het vaccin uit Oxford en een vaccin ontwikkeld in Hongkong – gebaseerd op het humane AdV5 – zijn resultaten van fase 1-2-studies gepubliceerd. Deze laten zien dat de vaccins vooral geringe en matige bijwerkingen hadden, zowel na een eerste als na een tweede inenting, en dat zij betrouwbare inductie gaven van neutraliserende antilichamen en T-cellen.¹⁵⁻¹⁷ De responsen op het op AdV5 gebaseerde vaccin bleken echter lager te zijn bij mensen die al antilichamen tegen AdV5 hadden, wat het geval is bij een groot deel van de Europese populatie. Een fase 3-studie met het Oxford-vaccin is inmiddels begonnen in het VK, Zuid-Afrika en Brazilië, waar men vanwege de hoge aantallen nieuwe infecties hoopt dat bescherming aangetoond kan worden.

Fase 1- of 1-2-testen voor een in Rusland ontwikkeld vaccin dat gebaseerd is op AdV26 zijn afgerond, maar de data zijn niet openbaar gemaakt. Tot verbazing van velen is voor het gebruik van dit vaccin in Rusland recentelijk toestemming verleend zonder dat er fase 2- of 3-trials zijn uitgevoerd.¹⁸ Ook in Nederland is een op AdV26 gebaseerd vaccin ontwikkeld dat inmiddels klinisch getest wordt.

De klinische evaluatie van een vaccin dat is gebaseerd op afgezwakt maar replicerend mazelenvirus als vector, ontwikkeld in Frankrijk en de VS, gaat binnenkort van start.

De volgende obstakels

De genoemde activiteiten en de positieve resultaten van de eerste klinische studies voeden de hoop dat een of meer vaccinkandidaten veilig en werkzaam blijken in de aankomende fase 3-studies. De volgende uitdaging is om deze vaccins te produceren in de enorme hoeveelheden die nodig zijn. De overstap van kleinschalige naar grootschalige, kosteneffectieve productie

en het gelijktijdig waarborgen van de vaccinkwaliteit zal zeker geen sinecure zijn, maar verschillende bedrijven verwachten dat ze reeds in 2021 circa 1 miljard doses beschikbaar zullen hebben (www.knvm.org/vaccinologie/covid-19). Het is een groot voordeel dat er verschillende spelers op de markt zijn, die gebruikmaken van verschillende platformtechnologieën, omdat hierdoor de totale productiecapaciteit sterk verhoogd wordt.

Een ander punt is of het SARS-CoV-2-virus zelf niet gaat veranderen en daardoor de vaccin-geïnduceerde immuniteit kan ontlopen. De oorspronkelijke variant van het virus is inmiddels vervangen door een nieuwe variant met een mutatie in het spike-eiwit. Beide varianten werden echter even goed herkend door neutraliserende antilichamen van reconvalescente patiënten.¹⁹ Aan de andere kant laten recente in-vitrostudies zien dat het spike-eiwit wel degelijk zodanig kan veranderen dat het niet meer door eerder opgewekte antilichamen herkend wordt; deze varianten worden ook in natuurlijke viruspopulaties gevonden, zij het in lage frequentie.²⁰ Het blijft afwachten in hoeverre deze varianten zich uitbreiden en of ze niet meer herkend worden door antilichamen die met vaccins geïnduceerd zijn.

Conclusie

De ontwikkeling van SARS-CoV-2-vaccins gaat in een razend tempo. De eerste resultaten van klinische studies stemmen gematigd positief. Alle rapporten spreken over een acceptabel veiligheidsprofiel, maar van verschillende voor antigeen coderende vaccins zijn er berichten over matig-ernstige bijwerkingen bij een flink deel van de deelnemers aan de klinische evaluaties. Een goede balans tussen bijwerkingen en werkzaamheid is essentieel om de veiligheid van miljoenen of zelfs miljarden in te enten individuen te waarborgen en de acceptatie van het vaccin door de bevolking niet te belemmeren.

Alle geteste vaccins induceerden immuunresponsen, maar omdat er nog geen gestandaardiseerde assays zijn om de immuunrespons op SARS-CoV-2-vaccins te meten, is een vergelijking van de prestaties van de verschillende vaccins op dit moment niet mogelijk. Fase 3-studies moeten uiteindelijk uitwijzen welke vaccinkandidaten effectieve bescherming bieden aan de gevaccineerden. Ook bij succesvolle fase 3-evaluaties blijven er nog veel vragen: kan het vaccin ook virusrepletie en -uitscheiding voorkómen? Hoe lang duurt de vaccin-geïnduceerde bescherming? Zijn herhaalvaccinaties nodig en zo ja, met welk vaccin moeten die gebeuren? Blijven de vaccins ook werkzaam als het virus verder evolueert? En tot slot een vraag op een heel ander vlak: hoe zorgen we voor een eerlijke verdeling van de geproduceerde vaccins onder de wereldbevolking?

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5352
- Universitair Medisch Centrum Groningen/Universiteit Groningen, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen: prof.dr. A.L.W. Huckriede, vaccinoloog.
- Contact: A.L.W. Huckriede (a.l.w.huckriede@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 19 augustus 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2020;164:D5352

Literatuur

1. Wekelijkse update epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland. www.rivm.nl/sites/default/files/2020-08/COVID-19_WebSite_rapport_wekelijks_20200811_1158_0.pdf, geraadpleegd op 11 augustus 2020.
2. Sanquin. Ongeveer 5,5% van bloeddonors heeft corona-antistoffen. www.sanquin.nl/over-sanquin/persberichten/2020/06/ongeveer-5-procent-van-bloeddonors-heeft-corona-antistoffen, geraadpleegd op 12 augustus 2020.
3. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369:846-9. doi:10.1126/science.abc6810 [Medline](#)
4. Geeraedts F, Goutagny N, Hornung V, et al. Superior immunogenicity of inactivated whole virus H5N1 influenza vaccine is primarily controlled by Toll-like receptor signalling. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000138. doi:10.1371/journal.ppat.1000138. [Medline](#)
5. Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines (Basel)*. 2019;7:37. doi:10.3390/vaccines7020037. [Medline](#)
6. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10:594. doi:10.3389/fimmu.2019.00594. [Medline](#)
7. De Vries RD, Rimmelzwaan GF. Viral vector-based influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2881-901. doi:10.1080/21645515.2016.1210729. [Medline](#)
8. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines, geraadpleegd op 12 augustus 2020.

9. China Daily. UAE to host phase 3 trials for Chinese vaccine.
www.chinadaily.com.cn/a/202006/24/WS5ef2c231a310834817255235.html, geraadpleegd op 12 augustus 2020.
10. Sinovac. Sinovac announces positive preliminary results of phase I/II clinical trials for inactivated vaccine candidate against COVID-19 (persbericht). www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=904, geraadpleegd op 12 augustus 2020.
11. Keech C, Glenn GM, Albert G, et al. First-in-human trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. medRxiv, prepublicatie 6 augustus 2020. [doi:10.1101/2020.08.05.20168435](https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168435)
12. Inovio. Rapid creation of a novel, investigational
13. COVID-19 DNA vaccine (persbericht). www.inovio.com/our-focus-serving-patients/covid-19, geraadpleegd op 8 juli 2020.
14. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. N Engl J Med. 14 juli 2020 (epub). [doi:10.1056/NEJMoa2022483](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483) [Medline](#)
15. BioNTech. Pfizer and BioNTech announce early positive data from an ongoing phase 1/2 study of mRNA-based vaccine candidate against SARS-CoV-2 (persbericht). <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-announce-early-positive-data-ongoing-phase>, geraadpleegd op 13 juli 2020.
16. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020;396:467-78. [Medline](#)
17. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020;395:1845-54. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3). [Medline](#)
18. Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020;396:479-88. [Medline](#)
19. Callaway E. Russia's fast-track coronavirus vaccine draws outrage over safety. Nature. 2020;584:334-5. [Medline](#)
20. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell. 2020;182:812-27. [Medline](#)
21. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. bioRxiv, prepublicatie 22 juli 2020. [doi:10.1101/2020.07.21.214759](https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214759)